

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平9-510639

(43)公表日 平成9年(1997)10月28日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 L 27/00		7019-4C	A 6 1 L 27/00	Q
		7019-4C		V
D 0 3 D 13/00		7633-3B	D 0 3 D 13/00	
15/00		7633-3B	15/00	H

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21)出願番号	特願平7-524752	(71)出願人	オーガノジェネシス インコーポレイテッド
(86) (22)出願日	平成7年(1995)3月20日		アメリカ合衆国 02021 マサチューセツ州 カントン ダン ロード 150
(85)翻訳文提出日	平成8年(1996)9月24日	(72)発明者	ケンプ, ボール, ディー.
(86)国際出願番号	PCT/US95/03455		アメリカ合衆国 01890 マサチューセツ州 ウィンチェスター メドウ クロフト ロード 7
(87)国際公開番号	WO95/25482	(72)発明者	キャヴァラロ, ジョン, エフ.
(87)国際公開日	平成7年(1995)9月28日		アメリカ合衆国 02173 マサチューセツ州 レキシントン ウィンター ストリート 77
(31)優先権主張番号	08/215, 760	(74)代理人	弁理士 谷 義一 (外1名)
(32)優先日	1994年3月22日		
(33)優先権主張国	米国 (US)		
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP, MX		

(54)【発明の名称】 生体再形成コラーゲン立体繊維物

(57)【要約】

本発明は、組織または器官の置換または再建に用いられるコラーゲン系から形成された生体再形成立体繊維物に関する。

【特許請求の範囲】

1. コラーゲン糸から形成された織物であることを特徴とする生体再形成コラーゲン立体織物。
2. 前記織物は織られたことを特徴とする請求項1に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
3. 前記織物は編まれたことを特徴とする請求項1に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
4. 前記織物は目を細かく織られたことを特徴とする請求項2に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
5. 前記織物は目を細かく編まれたことを特徴とする請求項3に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
6. 前記織物は、目を荒く織られたことを特徴とする請求項2に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
7. 前記織物は目を荒く編まれたことを特徴とする請求項3に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
8. 前記織物は同一寸法の糸から形成されることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
9. 前記織物は異なる寸法の糸から形成されることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
10. 前記織物は同一寸法の糸と異なる寸法の糸との組み合わせから形成されることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
11. 前記織物は円筒の形状に形成されることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
12. 前記円筒は、人工血管、咽頭、気管、気管支、食道、尿道、腸管、結腸、および胆管からなる群から選択される管状気管の再建または再構成に適した直径を有することを特徴とする請求項11に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
13. 前記織物は、滑膜性の連結に移植されて損傷を受けた関節半月板と置換さ

れるように、くさび状の形状となったことを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。

14. 前記織物は、椎間円板状に形成されていることを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。

15. 編み組みされたコラーゲン糸によって形成された筒体からなることを特徴とする生体再形成立体筒状医療装置。

16. 前記筒体は中空または充填されていることを特徴とする請求項 15 に記載の生体再形成立体筒状医療装置。

17. 前記筒体は任意の形状のコラーゲンが充填されていることを特徴とする請求項 16 に記載の生体再形成立体筒状医療装置。

18. コラーゲン糸から構成された生体再形成立体織物から作られた組織または器官移植材料であることを特徴とする組織または器官移植材料。

19. 前記織物は、さらに、抗体、抗ウイルス剤、成長因子、または血栓症抵抗剤を含むことを特徴とする請求項 1 ないし 18 のいずれか一項に記載の生体再形成立体織物。

20. 前記織物は、さらに、

(a) プロテオグリカンまたは他の細胞外マトリックス成分、例えばフィブロネクチン、ラミニン、テナスシンと；

(b) 形質転換成長因子 (TGF)、血小板由来成長因子 (PDGF)、インシュリン様成長因子 (IGF)、フィブロblast成長因子 (FGF)、骨形態形成タンパク質 (BMP)、またはインターロイキン (IL) 系等のサイトカインと；

(c) 抗ウイルス、抗菌、または抗カビ剤とを含むことを特徴とする請求項 1 ないし 18 のいずれか一項に記載の生体再形成立体織物。

【発明の詳細な説明】

生体再形成コラーゲン立体織物

発明の分野

本発明は、組織工学移植用医学装置の分野に含まれるもので、組織または器官の置換または修復に用いられるコラーゲン系から作られた生体再形成コラーゲン立体織物に関する。

発明の背景

生体のもっとも重要な属性の一つとして、自己修復がある。これを成し遂げるために、いくつかのメカニズムが進化した。例えば、傷治癒、代償成長、および真再生である。ある程度の修復能は、すべての組織および器官（歯は一応除く）に備わっている。しかし、哺乳動物では、残念なことにひどい損傷を受けた体の部分を忠実に再生させる能力が失われている。また、このような欠点を克服するために数多くの人工装置が開発されている。それを生物学的に不活性なものとすることは明らかに不可能である。しかし、バイオ・マテリアル材料とそれを取り巻く環境との間で生ずる相互作用によって移植を長期間にわたって良好な状態に保つことができる。

組織再建および再生のための再吸収性足場(resorbable scaffold)という概念は、近年になって注目を浴びており、再吸収性合成ポリマーおよび再吸収性天然ポリマーを用いた試みがなされている。Yannasらの米国特許第4,060,081号は、コラーゲンとグリコサミノグリカンとからなる凍結乾燥海綿体から移植片を制作した。Nyilesらの文献: Trans Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 29:307-312(1983)では、末梢神経再生に再吸収性ポリマーが用いられている。Liは米国特許第4,963,146号に記載されているように、神経再生に半透性多孔質コラーゲン管を用いており、また米国第5,263,984号に記載されているようにコラーゲン

からなる線維を再吸収可能な人工靱帯を設けるのに用いている。

コラーゲンは長期にわたってバイオ・マテリアルとして用いられてきた(Chvapilらの文献: "Medical and Surgical Applications of Collagen," International Review of Connective Tissue Research, volume 6, pp. 1-60(1973); Sten

zelらの文献: "Collagen as a Biomaterial," Annual Review of Biophysics and Bioengineering, pp. 231-253(1974); E.E. Sabelmanの文献: "Biology, Biotechnology and Biocompatibility of Collagen," volume 1, pp. 27-65(19)). これらの構造では、コラーゲンは線維、糸(スレッド)、膜、ゲル、および海绵体加工されている。過去の15年間にわたる大々的な研究にもかかわらず、それらの再構成コラーゲン構造は結合組織と同等の機械的性質を呈するものではなかった。また、それらの構造を結合組織に模倣させるために、しばしば合成材料による補強を必要とした。したがって、Chvapilとその仲間はコラーゲンからなる円筒をダクロン(Dacron)によって補強することによって、人工血管として機能するようにした(Chvapil M. and Krajicek M., J. Surg. Res., 3:358(1963); Chvapil et al., J. Biomed. Mat. Res., 3:315(1969))。また、ダクロンはコラーゲンをベースとする創傷ドレッシングの補強にも用いられた(Song et al. Surgery, 59:576(1966))。また、整形外科で使用可能な材料を形成するために、コラーゲンとグリコール・メタクリレートとの混合も行われている(Chvapil et al., J. Biomed. Mat. Res., 3:315(1969))。

再構成コラーゲン線維(reconstituted collagen fibers)は1940年代にはじめて製造され、またこの技術は押出コラーゲン構造を生産するために開発された。コラーゲン線維を織り編んで外科用メッシュとした。Adlerらは、4-0縫合材料から形成された目の荒い(もじり)コラーゲン織物(open(1eno)collagen weave)を用いた(Adler et al., "A Collagen Mesh Prosthesis for Wound Repair and Hernia Reinforcement," Surgical Forum, 13:29-30(1962))。FriedmanおよびMeltzerは、骨盤内筋膜を再建するのに同様の材料を用いている(Friedman and Meltzer, "Collagen mesh prosthesis for repair of endopelvic fascial defects," Gynecology, 106: 430-433(1970))。

GreenおよびPattersonは、1968年に線維状コラーゲン分散からなる層の間に積層されたホルマリンなめしコラーゲン線維からなる目の荒い織物を骨盤底再建に用いることができることを示している(Green and Patterson, "Collagen Film Pelvic Floor Reconstruction Following Total Pelvic Exenteration," Sur

gery, Gynecology & Obstetrics, pp.309-314(February 1968)). JannettaおよびWhayne (1965) は同様の装置をイヌの硬膜再建に用いている。

3本の長いコラーゲン・テープが編成された目の荒いコラーゲン・メッシュから作られた装置をGirgisおよびVeenema (1965) が用いている。Schonbauer and Fanta(1958)は、クロムなめし腸線縫合糸をイヌの腹側筋膜および背側筋膜に移植している。Girgis and Veenema(1965)の図2およびSchonbauer and Fanta(1958)のAbb. 1に見られるように、それらの材料すべてがコラーゲン織物の単一層である。

Weslowskiらの文献: Surgery, 50:91 (1963) では、単一線維ヤーンが腸線縫合糸または再構成コラーゲン構造によって置換された複合人工血管の生産を詳細に調べている。しかし、これらの研究者たちは、この移植片では線維層が治癒するまでにコラーゲン材料が完全に吸収されはしないという事実によって正しく機能しないことを発見した。

結合組織の機械的強度および物理的性質は、それぞれが独自の構造と性質とを有し、長く、かつ編成された架橋コラーゲン線維と18種類の異なる既知コラーゲン1種類以上との立体アセンブリから主に由来する。異なる組織から合成された同一種のコラーゲンは、それ自身を異なる組織化された構造に形成する。したがって、皮膚コラーゲンI型では、コラーゲン線維は皮膚表面に対して種々の鋭角でもって敷設される構造を形成する。しかし、腱および靱帯ではI型のコラーゲン線維の大部分が組織の長軸に平行な長軸によって配置される。角膜では、I型コラーゲン線維が直交層に配向される。血管や腸のような円筒状器官では、コラーゲン線維は時計方向および反時計方向に対角線状に走る線維の2配列によって方形直交配置に敷設される。硬骨では、組織に対する荷重にもっとも逆らうようにしてコラーゲン線維が配置される。コラーゲン線維および立体織物を形成す

る技術を用いることによって、この形成を、正常な生物学的機能を維持、回復、または修復する新しい組織の確立を促す再形成能を有する足場(remodellable scaffolds)として設計された移植可能なバイオプロテーゼ(implantable bioprostheses)の形成にある程度模倣させることができる。

織編された線維(inferlace fibers)に対する要望によって制約されない場合、3次元での種々の線維配向が容易に達成される(Mohamedの図4を参照)。この織物は、個々の線維が織編されないので構造的完全性に欠けており、材料は統合された構造を作り出すためにマトリックスへ含浸される必要がある。この方法は、8インチを上回る厚さを呈する構造を形成するために合成材料とともに用いられている(Mohamed, American Scientist, 78:530-541(1990))。

2層と一緒に結合された3次元、円筒状、ウェフト編物(weft knits)を形成することが可能な機械もまた、開発されている(Williams, Advanced Composite Engineering, volume 2(1987))。多重再補強ヤーンによるたて編みを多層となった織物を生産するのに使用することができる(Mohamed, 上掲)。また、ブレーディングも高複雑性、かつ立体形状のものを生産するのに使用することができる(Florentine, U.S. Patent No. 4,321,26)。立体ウィーブもまた形成されている。上記織物を層(コア織物)間の空隙を持って織り編みするか、もしくは上掲のMohamedの図8に示すような高稠密構造として織り編みすることができる。

本発明の要約

本発明は、コラーゲンの原線維発生能と線維工業技術とを組み合わせることによって、生体模倣科学的研究から得られた知見にもとづいた種々の多孔率、伸び率、および強度に関する要求を有する幅広い範囲の用途に対して個々に適したバイオリモデリング能を有する立体織物を生物工学的に提供する。本発明のコラーゲン織物のバイオリモデリング能は、制御された様式でもってコラーゲン織物の生体内分解が生ずるのを許容する。そのため、宿主酵素による生体内分解による移植線維の生体力学的強度の損失よりも速い速度で、宿主細胞の内植による

織物の上皮化、血管新生、および内在性構造コラーゲン生産が起こる。移植された本発明のコラーゲン織物が本体によって再吸収されるまで、内在性の宿主組織はその場にとどまり、かつ該組織の正常な機能および完全性を維持する。

本発明は、種々の形態からなる生体再形成コラーゲン立体織物を生産するための方法を提供する。したがって、このような織物は生物工学的移植体であり、また置換または再建された組織あるいは器官移植片の再形成を助長する一方で必要

な物理的機能を与える装置となる。

発明の詳細な説明

1. 組織工学

この発明は、コラーゲン糸から形成された生体再形成用立体織物(three-dimensional bioremodelable fabrics)に関する。この発明は、組織または器官の再建または置換に用いられる移植医療装置に関する。特に、この発明は新しい組織の再生を行うイン・ビボでの足場として働く装置に関する。線維工業では、立体織物が最大の強度を示すのは、この織物の糸(スレッド)が幅方向、長手方向、および厚さ方向に絡み合ったり、交差したり、あるいはかみ合ったりした場合に最大の強度を示す。それらの方向を、X-、Y-およびZ-軸とする。本発明の生体再形成用立体織物は、コラーゲンの原線維発生能およびバイオリモデリング能(生体再形成能)に関する知見にもとづいて繊維技術を応用したものである。生体再形成用立体織物は、コラーゲン糸(collagen threads)からなり、さらに器官および組織の置換または再建を行う上で所望される形態に織られたもの、および(または)編まれたものである。

この発明の立体織物(three-dimensional fabrics)という用語の意味として、複数の軸方向に沿ったコラーゲン糸が含まれる。もちろん、2次元織物(two-dimensional fabrics)は、該織物を構成する糸の直径にもとづいたある程度の深さを有するけれども、真の意味で複数の軸方向を持つもの、すなわち立体織物とは言えない。

本明細書でいう“織物(fabric)”は、生体再形成用の立体骨組み構造または足場として用いられる構造を意味するもので、組織工学への生体模倣科学的アプローチによって規定されるいくつかの様式または形状に形成される。したがって、例えば、以下により詳細に説明するように、生体再形成用立体織物は中空のコアによって骨に類似した構造に形づけられる。さらに、コラーゲン糸は固形構造、例えばヘルニア再建用スリングに類似した構造をとることができる。“織物”という用語が使用されるのは、紡織繊維技術を用いてコラーゲン糸から作られる構造を表すからである。したがって、例えば、この用語の意味として幅広い範囲

の幾何学的形状をとることのできる編み上げ(braids)が含まれ、さらに編み上げされた糸(braiding threads)によって構造全体が絡み合ったものとなる。

7通りの構造が、“生体親和性装置(Biocompatible Devices)”として本願と同時に出願された米国一連番号08/216,527号に記載されている。本願では、この文献の内容を援用する。

生体再形成用コラーゲン織物は、速やかな物理的機能を果たすのみならず、同等に重要なことであるが、適当な宿主組織形成の誘導および促進、溶解、および新しく形成されたコラーゲンへの荷重移動を行うように意図されたものである。

“生体再形成(bioremoderable)”とは内在性構造コラーゲンの生産を促進させること、生分解による移植織物の生物機械的強度の損失速度を上回る速度の宿主細胞の増殖による血管新生および上皮形成による新たな宿主組織の成長のための足場として、移植されたコラーゲン織物が機能することを意味する。生体再形成織物が生分解し、新たな組織が形成されるので、原組織または原器官の永続的機能性類似物が作られる。

立体織物(three dimensional fabric)は、織り込み(woven)および(または)編み込み(knitted)された製品であり、X-、Y-、およびZ-軸という複数の軸を有する。一般に、立体織物は複数の撚り糸(strands)を編み合わせて連続形成されるもので、そのうちのいくつかは従来の平坦な織物を織る平面図(traditional flat fabric weaving plan)からの角度でなされる。2次元織物織物シートに形成された線維構造では、強度が限られているということが固有の間

題点としてある。2次元織物は非等方的であり、X-およびY-軸に沿って測定した場合に不均一な強度特性が示される。紡績織物技術の利用性および価値性を生体再形成コラーゲン構造に適用することによって、2方向よりも高い強度が必要とされる。本発明の立体織物は紡績織物技術を用いてコラーゲン糸から構成される。

紡績織物工業における立体織物は、多数の異なる品目を生産するのに用いられている。そのような技術は、それらに限定されるものではないが、米国特許第5,019,435号、第4,917,756号、第4,863,660号、第4,848,414号、第4,834,144号、

第4,805,422号、第4,805,421号、第4,779,429号、第4,346,741号、第5,067,525号、第4,936,186号、第4,881,444号、第4,800,796号、第4,719,887号、第4,615,256号、第4,312,261号に詳細に記載されている。本願ではこれらの特許を本願の一部をなすものとして援用する。

生体再形成立体織物の構成は、ウィービング (weaving) およびニット (knitting) からなる紡績織物技術を用いてなされる。そのような技術を用いることによって、本発明の再形成立体織物を種々の形状：（１）目の細かい織物 (solid weave)；（２）目の粗い織物 (open weave)；（３）目の細かい編み物 (solid knit)；および（４）目の粗い編み物 (open knit) のいずれかにすることができる。このような織物のすべては、同一構成において同一寸法の糸または異なる寸法の糸でもって作られる。さらに上記糸は、再形成織物の構成に上記糸が使われる前に、まずはじめに合わせられたり、組まれたり、またはさもなければ糸の強度または直径を増大させるための操作、例えば架橋形成が事前に施されたりする。また、編み物構成と織物構成との組合せを同一織物構成に用いてもよい。それらのコラーゲン織物は異なった有孔率、伸び率、および強度要求条件を持つ幅広い用途で用いられよう。

II 立体織物の構成

A. ウィービング

織物 (woven fabric) は、テキスタイル用語で、たて糸によこ糸を織編みしてなる布を意味する。たて糸は織布機の長手方向に延びた糸の一系列であり、よこ糸と交差する。

多層織物 (multilayer woven fabrics) は、たて糸のいくつかの列と重なった別個の層を形成するよこ糸とからなる。この織物は、層（コア織物）間に隙間を有するようにして織り込まれることができ、あるいは厚く、かつ密集したものとして織り込まれることができる。上記層は隣接する層のよこ糸と該構造のたて糸の端が織編みされることによって互いに結合することができる。結合糸 (binding yarn) は、層間を縦方向に織編みされてもよく、それによって直交織系 (orthogonal weave) が作られる。

多層織物は、織物全体にわたって織り編みされている必要はない。すなわち、上端および下端の水平の糸（ヤーン）と織り編みされたたて糸を加えることによって、立体構造において同様の補強がなされる。

多層構造は、各層に詰め込み糸を挿入することによって配向している方向に沿って糸の全強度が生かされるようにして、さらに強度を高めることができる。結合糸として層間を織編みする糸は、該糸の強度の方向に部分的に貢献する。すなわち、直交織物(orthogonal woven fabrics)において、厚さ方向の強度に対して大きく貢献する。しかし、この構造のなかのいかなる場所も占めることができるのは1本の糸のみであることから、トレード・オフ(trade-offs)を設けなければならない。一方向での線維のボリューム・フラクション（線維によって占められた全容量からなる部分）の増加は、他の一つの方向、あるいは2方向を犠牲にすることによってのみ達成される。

もっとも一般的には、有ひ織機が用いられ、かつたて糸がクリールから取られる。すなわち、多くの個々のホビンから糸が出てくるので、異なるソース、混合される糸を可能とする配置からたて糸が出され、かつたて糸が送られる速度における自由度を与える。

従来の織機は、このようにして多層パネルを作るのに十分適応しえた。しかし、他の立体構造を生み出すことの複雑さは独特な検討が必要とされ、例えば糸の張力を一定に保つといったことが含まれる。

仕上がった構造の強度を確実なものとする鍵となるステップは、たて糸を横針が横切るときに生ずる。垂直端部上のセルページ・ループを固定する糸が通された垂直横針は、ウィービング領域の下側から挿入され、たて糸を横切ったところのよこ糸を捉えるために頭をもたげる。このセルページ・ニードルは、よこ糸用ニードルがもとの場所に戻るよう、各よこ糸のループをたて糸の端で保持するしたがって、各周期ごとに2倍の長さの横糸が挿入される。セルページ・ニードルはつぎのステップのために引き込まれる。しかし、よこ糸ループを保持しているセルページ糸は、ニッティング・ニードルによって上下の位置に留められ、かつ保持される。仕上がったコーナー・エッジを形成するために、上記プロセスが続

いてセルページ糸のループが一緒に編み込みされる。

従来のウィービングで“おさ打ち(beat up)”と呼ばれる工程が、上下(Z)方向に糸を配置するために立体ウィービングにおいて用いられる。このような糸は、ハーネス・フレーム(従来の織機に類似)から吊されたニードルに通され、ある角度でもってリードの開口部を通り、よこ糸ニードルの反対側と交差する。各周期につき一度、Z糸が対角線の位置で吊されているので、上記リードは水平方向に移動して、すでに織られた長さの織物に対してよこ糸を押す。それから、プロセスが再び開始される前に、Z糸を保持しているハーネスは糸の位置を逆転させるために上下移動する。このようにして、織物の下から上に張られたたて糸は、一番上のよこ糸を通り過ぎ、ウィービングの次の段階で反対方向となる位置に保持される。

追加のハーネス・フレームと、ドビーまたはジェッカード・ウィービング装置によって、数多くの構造を織り編むことが可能となる。

また、特定の方向における余分のストレスに耐える能力を多層(composite)に与えるために、線維体積分率を変えることが可能である。この系では、よこ糸が二重になったループ形状に挿入されるため、よこ糸がたて糸およびZ方向の糸の

寸法の半分である場合に均衡のとれた構造が達成される。このようにして構造を安定に保つことができるけれども、3次元方向のいずれかの方向で用いられた糸の寸法が変わる。さらに付け加えて、線維体積分率は、各Z糸ごとに一本を越える数のたて糸を用いることによって垂直方向に変化することができる。この比率は、各用途で必要とされるものではないかもしれない。

B. ニッティング

編まれた織物は、一連の結合したループの中で交錯された糸(ヤーン)または糸(スレッド)によって形成される。表目は、基本的な編み目であり、左側から左ニードル上のループの前端部に右ニードルを挿入し、糸(ヤーン)を右ニードルの先端で捕らえ、さらにそれを第一のループに通して新たなループを形成することによって加工物の背面にある糸により一般に作られる。裏目は編み目であり、一般に右側から左ニードル上のループの前端部に右ニードルを挿入し、糸を右

ニードルで捕らえ、さらにそれを通して新たなループを形成する。

ニットイングは、強く、かつ多孔を有する構造を作るための多角的な技術であり、生体再形成用コラーゲン立体織物を作る上で好ましい方法である。ウィービングに対してニットイングの主な利点は、ニットイングはより糸が交差した点で目の細かいループを持ち込むことであり、非常に小さなバイト(bite)で縫合糸を保持する生産物が得られる。それとは対照的に、ウィービングは、平行な糸をインターポーズし、切断の際に端がより一層ほつれやすい織物となる。さらに、ニットイングはウィーディングしたものよりも物理的性質の選択範囲が広い。

編み機には、2つの基本的なタイプがある。よこ編機は、より糸の単一端部(single end)のみを用いるもので、個々のニードルは編み目を順次止める(cast off)。たて編機は、円筒に平行に巻かれたより糸(たて糸)の多くの端を用いるもので、マン・ニードル(“ニードル・バー”)は同時に編み目を止めて織物を作る。しかし、たて編みは別の利点を有する。よこ編み織物は単一端部から形成されるので、端部が引っ張られたり、あるいは中央で切断されて自由端が引っ張られるとほどける。ほとんどのたて編み織物は、切断されてもほつれることはな

い。さらに、同時に追加のたて糸およびニードル・バーを用いることによって、より重たい複雑な織物を設計することができ、さらに新規な機械的性質を有するより一層複雑な織物が得られる。

たて編機は、主に2通りに分類される。ラッセル型はより糸を保持するメリヤス針を有する。トリコット型は“ひげ”と呼ばれるフレキシブルに屈曲する先端でより糸を保持する。ラッセル編機は、おり一層用途の広い編み模様を提供する。一方、トリコット編機のほうが線維に与えるストレスが少ない。平坦な構造および筒状の構造は、ともにラッセル編機によって作ることができる。一方、トリコット編機は主に平坦な構造を作るのに用いられる。コラーゲン織物は、平坦なよこ編みおよび筒状のよこ編みのどちらでも、さらにラッセルたて編みおよびトリコットたて編みのどちらでも作ることができる。ニットイング・デザインの種類の多様さは、目の荒い弾性メッシュから、密度安定織物、筒状構造に至るすべての範囲にわたり、また原料として個々の単一線維糸あるいは複合単一

線維系から、よられたより糸または組み編みされたより糸に至るまで用いられる

。

ニッティング技術の種類の多様さを、円筒状または円錐状に立体構造物を製造するのに適用することができる。このアプローチでは、上記構造物の形状を作るために軸棒が置かれる。すなわち、半径方向のより糸をニッティング・ニードルが捕らえ、該より糸を軸棒のまわりにループをなすように鎖編みを作る。そのことは上記機械で予備成形が行われる場合は軸方向に補強された線維で置き換えられる。

C. 組編み(Braiding)

組編み技術は、複雑な形状を作るために開発されてきた(Florentine 1982)。本質において、数本の組編み糸が内側の層を横切って外側の2つの層を互いに結合させる多層構造を有する。複雑な形状は、着脱自在の心棒に組編みすることによって形成することができる。それによって最終の網組の輪郭がモハメド（上掲）の図7に示されるような心棒のものと一致する。

III. コラーゲン糸

本発明に用いられるコラーゲンは、動物由来のコラーゲン部分、または組織培養で細胞から生産されるコラーゲンから作られる。コラーゲンは動物のコラーゲン部分から種々の方法で抽出することができる。コラーゲン源として適当なものとしては、例えば皮膚、腱、軟骨、靱帯、筋膜、腸管粘膜下組織、および胎盤があるけれども、もちろんこれらに限定されるものではない。

分散方法には、一般に結合組織の膨張および粉碎がある。これによって、コラーゲン線維からなる部分から形成された高固形分を有するヘテロジーニアスな材料となる。消化は架橋の下流にあるテロペプチドを切断するタンパク分解酵素を用いて行う。この方法によって、部分的にデグラデーションしたコラーゲンからなるモノマー溶液が得られる。このモノマー溶液には無傷の三重ヘリックス領域がなお残っているけれども、すべての、あるいはほとんどのテロペプチド領域が失われる。コラーゲンの溶解は、新しく形成された共有架橋結合の酸不安定性にともなっている。この方法では低pH溶液が用いられ、無傷のコラーゲン分子か

らなる抽出物が得られる。この方法は、酵素を用いた消化方法と比べて収率は相対的に低い。しかし、この方法では、完全で、かつ未変性の構造が維持されるので、それによる大きな利点を有する。

本発明では、種々のタイプのコラーゲン糸を用いることができる。異なるタイプのコラーゲン糸がいくつかの特許に記載されている。例えば、シルバー (Silver) の米国特許第 5,171,273 号、シュー・タン・リー (Shu Tun Li) の米国特許第 5,263,984 号、PCT 出願 W093/06791、および co-pending patent application、“バイオコンパティブル・デバイス”と題された米国一連番号 08/216,527 が挙げられる。なお、これらの文献を本願で援用する。

糸 (スレッド) の寸法は 2通りの方法で測定することができる。糸の直径を接眼マイクロメーターを用いて測定する。この際、ランダムに少なくとも 5つの場所から少なくとも 5本の糸試料を採取して読み取り値を平均化した。直径を測定する他の方法は、織物線維にとってはより一層特徴的なものであり、長さあたりの糸の質量またはデニール (9,000メートルあたりのグラム数で表された質

量) を測定する。本発明で使用する場合、デニールは約 15 から約 300 の範囲、通常は約 80 である。

糸の強度は、50mm 試料長をフォース・ゲージ (Chatillon Corp., Agawam, Massachusetts) にマウントし、破損が生ずるまで 50% ひずみ/分で引っ張ることによって決定することができる。これによって極限伸びおよび破断点荷重の特徴が与えられる。

糸の編み安さ (knitability) は、丸 (よこ) 編み機 (Lamb, Chicopee, MA) によって 5mm 直径の筒状織物を編むことにより評価した。

織縮み温度、コラーゲン・トリプル・ヘリックスの安定性の大きさは、2.5g 負荷の 5~7 ループの糸を pH 7.30 の 1.0mM リン酸二水素カリウム、11mM 二塩基性リン酸カリウム、および 150mM NaCl に浸し、つづいて収縮が起こるまで 1℃ で加熱した。試料が少なくとも 10% 縮む温度を縮み温度とした。

IV. 生体再形成用立体織物の用途

本発明にもとづく生体再形成用コラーゲン立体織物は、器官の移植、および組織再建または置換において数多くの用途がある。

生体再形成用コラーゲン構造は、例えば硬骨、軟骨、または靱帯と置換される耐荷性整形外科人工補装具として使用されるために、束ねられたり、あるいは組み合わされたりすることができる。人工硬骨は、(1) 所望の長さ、置換された特定の骨にかかる荷重に耐えるのに必要とされる生体力学的特性、および移植部位に適当に合わせるのに必要とされる必須の直径を有し、かつ外周の中空管状構造と、(2) 造血幹細胞の播種を許容する所望の特性を持つコラーゲン織物からなる内側マトリックス構造とから形成される。

筒状にニッティングまたはウィットティングされたコラーゲン織物は、人工血管の支持体としても用いてもよく、管腔の表面が滑らかな流動表面もまた与えられる。同様に、直径の大きい管は、管状の器官、例えば咽頭、気管、気管支、食道、尿道、腸、結腸、または胆管の再建一修復外科における移植物として使用される。

コラーゲン織物構造は、損傷を受けた関節ミニスカス(miniscus)を置換する滑膜関節での移植を行うためにくさび形としたり、あるいは損傷を受けた椎骨板と置換するために板形としたりすることもできる。移植片は、内在性の線維軟骨によってバイオリモデリングされ、新しいミニスカスまたは板が作られる。

また、移植に先だってリモデリングを助長するために、あるいは感染の防止のために、本発明のコラーゲン織物構造に対して、抗生物質、抗ウイルス剤、成長因子、血栓症抵抗剤等を噴霧または被覆することもできる。

コラーゲン織物は、コラーゲンと以下のものの一種以上との混合物から形成されたコラーゲン糸から生産することもできる。すなわち、

(a) プロテオグリカンまたは他の細胞外マトリックス成分、例えばフィブロネクチン、ラミニン、テナシン；

(b) 形質転換成長因子ベータ(TGF β)等のサイトカイン、血小板由来成長因子(PDGF)、インスリン様成長因子(IGF)、線維芽細胞成長因子(FGF)、骨形態変化タンパク質(BMP)、またはインターロイキン(IL)

で、これらの因子は、コラーゲン糸に均一に取り込まれるか、あるいは糸の中央部から末端にかけて因子の勾配が形成されるように一緒に押出加工される；

(c) 抗ウイルス、抗細菌、または抗カビ剤。

コラーゲン織物は、非架橋コラーゲンから生産され、この状態で移植されることも可能である。このコラーゲン織物は、例えば米国特許第5,263,984号、第3段落、54～62行目に記載の既知の架橋剤のいずれかによって架橋されてもよい。さらに、個々の糸は構造物として形成される以前に、生体力学的性質を制御することおよび構造物に対する細胞応答のために、織物を架橋形成された糸と架橋形成されていない糸との混合物から作ることもできるので、個々の糸を構造物形成に先だって架橋させることも可能である。

実施例 1

腹壁修復システムの形成

この織物を、まずはじめにコラーゲン 2 諸撚糸 (2-ply collagen yarn) から製造した。コラーゲン糸の製造は、本願と同時に出願され、かつ係属中の“バイオコンパティブル・デバイス”と題された米国出願一連番号08/216,527に記載された方法にもとづいて行った。糸の単一線維からなる 2 本の撚糸 (strands) をそれぞれ Z-方向に沿って 1.5 ツイスト/インチ (tpi) でねじった後、さらに一緒にして S-方向へ 2.5 tpi ねじった。その結果、糸のほぐれやはねかえりが生ずることのない 2 諸撚糸が得られた。この糸を通常のニットイング・ビーム上で従来のシングル・アンド・ワーバー (試験量についてクリールよりも一層便利) を用いてよじった。研究の際にヘルニア再建織物は、ハイ・バルクで、かつ伸び率の低くなるようにデザインされたパターンで 20-ゲージ・トリコット・サンプル・編み機上で、そのようなビームを 3 つ用いた編み目模様は以下の通りである。

- ・フロント・バー (#1) : 0-1/1-0//
- ・ミドル・バー (#2) : 1-0/4-5//
- ・バック・バー (#3) : 4-5/1-0//

この織物の評価は、ラットを用い、かつ筋肉層を 2 cm × 2 cm にわたり完全

に取り除いて腹壁の置換を行うことによって評価した。移植に先だって、織物をアセトンで消毒し、50 mMのEDCを含む90%アセトンで室温一晩処理することによって架橋形成を行い、0.1 NHC1で4℃一晩処理することによって脱発熱性物質処理(depyrogenate)を行い、さらに低温化学滅菌を行った。この織物に対して、ガンマ線照射またはエチレン・オキシドによる滅菌(乾燥)も行った。

この研究では、ラット・モデルの全層腹部切除を閉じることができるかによってコラーゲン織物の評価を実施した。5匹のSprague-Dawley系ラットの各々に対して、2 cm×2 cm全層腹部切除を行った。コラーゲン織物の2.5

cm×2.5 cm片を、6本の4-0ポリプロピレンを用いて境界線の回りに0.25 cm部分的に重なるようにして欠損部に縫合する。追加の連続縫合を織物と筋とに通して織物境界線の回りに据えた。3週および12週のタイムポイントで、ヘルニア形成および移植片の機械的安定性について動物を試験した。さらに、この移植片を周辺組織の縁に沿って除去し、以下に示すように組織学的処理のための固定を行った。傷の境界線をトレーシングすることによって再建領域を評価した。実験の継続中はすべての動物が健康であった。腹部ヘルニア形成は移植後12週まで認められなかった。3週目での目視検査では、織物はダーク・ピンク色で、良好な新生血管形成を示唆する。織物内の組織に供給される血管は、オメン・ターン(omen-turn)(約2 mm幅)の単一小突起物から織物の下側へ供給する。臓器癒着が認められなかった。3週目では多数の線維芽細胞およびいくつかのマクロファージによって組織学的に活発な細胞浸潤が認められた。豊富なマトリックス・デポジションが織物の間隙に認められる。

この織物は、低い身長性で高バルク、かつ厚さが大であり、さらに中程度の荷重に耐えうることが要求される空間を充填する用途に用いられる。さらに、立体織物のいくつかの層は、求められるいくつかの厚さの複合織物を提供するために接続される。

実施例2

膝関節半月板再建装置の形成

膝関節を曲げた時に、半月板が伸展して動きを吸収する。膝関節をまげてねじった時は、半月板が過伸展して断裂するおそれがある。内側半月板は、特に断裂に対して脆弱であり、そのため外側半月板よりも動きがよい。

膝関節半月板再建するために、実施例1に記載の編んだ織物(knitted fabric)を平面上に寝かせ、該織物の一端を取って端から端まで圧延することによって圧延した。この織物を圧延する場合、再建すべき半月板の全長および直径に近似するようにする。圧延された半月板再建装置を、半月板の元の輪郭に一致するように

丸くする。

圧延した半月板再建装置を、90%アセトン中で8時間にわたり50mMの1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロライド(EDC)を用い、その後に水で徹底的に濯ぐ標準的な方法でもって架橋させた。移植前に、上記装置を0.1MのNaOHに4℃に浸し、さらに室温でエチレン・オキシド(EtO)処理することによって滅菌した。

この装置を外側または内側、あるいは外側および内側の膝蓋骨を囲む半月板に移植した。

実施例3

硬骨再建用管状構造の形成

中空構造を有する織物構成もまた、直接的な筒状ニットイングによって製造される。実施例1で記載した糸(ヤーン)を2本の針棒で以下のパターンでもって筒状にラッセル織りする。

- ・ 前棒: 1-0/1-2
- ・ 後棒: 1-2/1-0

筒状織物は、特定のニットイング模様に応じた内径および外径寸法、機械的強度、多孔性を有する。必要に応じて、累進的に径が大きくなったネスティング構造を所望の壁厚を中空管の壁部に与えるために接続させてもよい。円柱の中心部にコラーゲンを充填してもよい。充填させる際の形状は何でもよく、例えばすでに述べたようにして形成したコラーゲン糸の平行束、均一化されたコラーゲン線維からなるペースト、コラーゲン・ゲルとする。この構造を構成する要素のいず

れもが、種々の試薬、例えば硬骨再建を促す骨形態形成タンパク質で被覆されたものであってもよい。編まれた装置を、硬骨再建を促すように非癒合骨折の両端に結合してもよい。

実施例 4

硬骨再建用編み組み筒状構造の形成

筒状構造は、編み組みされたコラーゲンの同軸層を複数用いて形成してもよい。その場合、再建すべき硬骨の外径と編み組み物の外径とが一致するようにする。編み組み物は、中空か、もしくは編み組みされた材料によって完全に充填されている。中空の編み組み物を用いた場合、充填させる際の形状は何でもよく、例えばすでに述べたようにして形成したコラーゲン系の平行束、均一化されたコラーゲン線維からなるペースト、コラーゲン・ゲルとする。この構造を構成する要素のいずれもが、種々の試薬、例えば硬骨再建を促す骨形態形成タンパク質で被覆されたものであってもよい。編まれた装置を、硬骨再建を促すように非癒合骨折の両端に結合してもよい。

実施例 5

深部皮膚創傷に充填する織り編み織物(woven fabric)の形成

1. 上記した糸のいずれかから形成したコラーゲン糸を用いて織物を織るのに用いてもよい。

2. コラーゲン糸を有するボビンの組みを装填することによって糸を織る。一つの組みは、たて（長さ方向）糸を与える。これらは、ウィービング・プロセスのあいだ、固定されている。ハーネスは、斜角でもってたて糸を吊す（あるものは上から、またあるものは下から）。さらに2種類の糸を用いる。すなわち、水平方向の2組みのニードルによってサイドから挿入される“横糸(filling yarns)”と、縦方向の一对のニードルによって下側から挿入される“セルページ糸(sealage yarns)”とを用いる。また、2本の編み棒が織り編み構造の角でセルページ糸のループを織ることができるようにそれらの編み棒を配置する。この構造を織るために、横糸ニードルを縦糸および横糸の層の間に動かして、対角線

方向に横糸を差し込む。これらのニードルを引っ込める前に、たて方向のセルベージ針を動かして横糸を捕まえる；そして水平方向の棒が先端でセルベージ糸を捕まえる。さらに、横糸を引っ込め、1対のニッティング・ニードルでセルベージ糸をつかんでクロス・バーもまた引っ込める。ハーネスの前端に位置したくし状の装置であるリードを、水平方向に動かして糸を最終形状にする。これが起こる一方で、たて糸を対角位置からたて方向に整列させる。各編み組みサイクルの終わりに、ニッティング・ニードルはセルベージ糸の新しいループを以前のものに通過させ、次のサイクルに向けてたて糸の位置を逆転させるためにハーネスが切り替わる。

上記の発明は、明瞭に理解することを目的とて、ある程度詳細に実施例を用いて説明したけれども、添付した請求の範囲から離れることなく変更もしくは修飾ができることが容易に理解されよう。

【手続補正書】特許法第 184 条の 8

【提出日】1996 年 2 月 21 日

【補正内容】

請求の範囲

1. コラーゲン系から形成された織物であり、さらに前記織物は多軸方向に沿った系を有することを特徴とする生体再形成コラーゲン立体織物。
2. 前記織物は織られたことを特徴とする請求項 1 に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
3. 前記織物は編まれたことを特徴とする請求項 1 に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
4. 前記織物は、密に織られたことを特徴とする請求項 2 に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
5. 前記織物は、目を荒く織られたことを特徴とする請求項 2 に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
6. 前記織物は、同一デニールの糸によって形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
7. 前記織物は、異なるデニールの糸によって形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
8. 前記織物は、同一デニールの糸と異なるデニールの糸とによって形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
9. 前記織物は円筒の形状に形成されていることを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
10. 前記円筒は、人工血管、咽頭、気管、気管支、食道、尿道、腸管、結腸、および胆管からなる群から選択される管状気管の再建または再構成に適した直径を有することを特徴とする請求項 9 に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。
11. 前記織物は、滑膜性の連結に移植されて損傷を受けた関節半月板と置換されるように、くさび状の形状となったことを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれ

れか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。

12. 前記織物は、椎間円板状に形成されていることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。

13. 前記織物は、ヘルニア再建織物であることを特徴とする請求項1ないし3のいずれか一項に記載の生体再形成コラーゲン立体織物。

14. 編み組みされたコラーゲン糸によって形成された筒体からなることを特徴とする生体再形成立体筒状医療装置。

15. 前記筒体は中空または充填されていることを特徴とする請求項14に記載の生体再形成立体筒状医療装置。

16. 前記筒体は任意の形状のコラーゲンが充填されていることを特徴とする請求項15に記載の生体再形成立体筒状医療装置。

17. 単一線維コラーゲン織物を含む多軸方向生体再形成編み織物から作られた組織または器官移植材料であって該単一線維糸は編まれたコラーゲン織物を形成するために編まれ、さらに前記編み物は多軸方向立体編み物であることを特徴とする組織または器官移植材料。

18. 前記単一線維コラーゲン糸は、積層されてコラーゲン多諸軸糸を形成する

ことを特徴とする請求項1ないし3および17のいずれか一項の織物。

19. 前記織物は架橋形成剤によって架橋されていることを特徴とする請求項1ないし3および17のいずれか一項の織物。

20. 前記織物は、さらに、

(a) プロテオグリカンまたは他の細胞外マトリックス成分、例えばフィブロネクチン、ラミニン、テナスシンと；

(b) 形質転換成長因子 (TGF)、血小板由来成長因子 (PDGF)、インシュリン様成長因子 (IGF)、フィブロblast成長因子 (FGF)、骨形態形成タンパク質 (BMP)、またはインターロイキン (IL) 系等のサイトカインと；

(c) 抗ウイルス、抗菌、または抗カビ剤と；

(d) 血栓形成抵抗剤とを含むことを特徴とする請求項1ないし3および1

7のいずれか一項に記載の織物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US95/03455

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : A61F 2/02

US CL : 623/11

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 623/11, 16, 18, 20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

APS search terms; "knit? and collagen# and (thread# or filament# or fiber#) and cytokine# and proteoglycan# and (antiviral# or antibio?)"

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US, A, 5,308,889 (RHEE ET AL) 03 May 1994, see the entire document.	1-12, 15, 16, and 18
X	US, A, 4,880,429 (STONE) 14 November 1989, see the entire document.	1,8-11, 13, 14, and 18
----- Y		----- 1,8-11, 13, 14, and 18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	* T	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
* A		documents defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance
* F		earlier document published on or after the international filing date
* L		document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
* O		document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other source
* P		document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
	* X	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
	* Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
	* Z	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 APRIL 1995

Date of mailing of the international search report

10 MAY 1995

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

PAUL PRESILIC

Telephone No. (703) 308-2905

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US95/03455

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 19 and 20
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.